



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenl gungsschrift
⑩ DE 196 25 027 A 1

⑤① Int. Cl.⁸:
A61 K 31/58

②① Aktenz ichen: 186 25 027.7
②② Anmeldetag: 21. 6. 98
②③ Offenlegungstag: 2. 1. 97

DE 196 25 027 A 1

③① Innere Priorität: ③② ③③ ③①
27.06.95 DE 195232070

⑦① Anmelder:
Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

⑦② Erfinder:
Freund, Bernhard, Dr., 55435 Gau-Algesheim, DE;
Krüger, Michael, Dr., 55218 Ingelheim, DE;
Zierenberg, Bernd, Dr., 55411 Bingen, DE

⑤④ Neue stabile Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ethanolhaltige Arzneimittelzubereitungen zur Erzeugung von treibgasfreien Aerosolen.

DE 196 25 027 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 98 602 001/1010

7/24

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen in Form von stabilen ethanolischen Wirkstofflösungen zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole.

Die Anwendung von Dosieraerosolen ist in den letzten 20 Jahren fester Bestandteil bei der Therapie obstruktiver Lungenerkrankungen, insbesondere von Asthma gewesen. Üblicherweise wurden als Treibgase Fluorchlorkohlenwasserstoffe eingesetzt. Nachdem das ozonschädigende Potential dieser Treibgase erkannt worden war, wurden vermehrt Anstrengungen unternommen, Alternativen hierzu zu entwickeln. Als eine Alternative bietet sich die Entwicklung von Verneblern an, bei denen wässrige Lösungen pharmakologisch aktiver Stoffe unter hohem Druck so versprüht werden, daß Nebel inhalierbarer Teilchen entstehen. Der Vorteil dieser Vernebler ist, daß auf den Einsatz von Treibgasen völlig verzichtet werden kann.

Solche Vernebler sind beispielsweise in der PCT-Patentanmeldung WO 91/14468 beschrieben, auf die hiermit inhaltlich Bezug genommen wird. Bei den dort beschriebenen Verneblern werden wirkstoffhaltige Lösungen definierter Volumina unter Anwendung hoher Drucke durch kleine Düsen versprüht, so daß inhalierbare Aerosole mit einer bevorzugten Teilchengröße zwischen 1 und 10, bevorzugt zwischen 2 und 5 Mikrometer entstehen.

Bislang wurde davon ausgegangen, daß bei herkömmlichen treibgashaltigen Dosieraerosolen ein Optimum an lungengängigen Teilchen im Aerosol erhalten wird. Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß durch die Verwendung von ethanolischen Wirkstofflösungen in Kombination mit den oben genannten Verneblern wesentlich bessere inhalierfähigere Teilchenspektren generiert werden können, als dies üblicherweise bei treibgashaltigen Dosieraerosolen der Fall ist.

Als Lösungsmittel für die Arzneimittelzubereitung im Sinne der vorliegenden Erfindungen sind Lösungen geeignet, die mindestens 70% (v/v) Ethanol enthalten, bevorzugt sind Lösungen mit mindestens 85% (v/v), besonders bevorzugt sind Lösungen mit einem Ethanolgehalt von über 95% (v/v). Die Konzentrationsangabe erfolgt in Volumen-Prozent (v/v), wobei der Rest Wasser ist. Ganz besonders bevorzugt ist Ethanol, das bereits geringe Mengen Wasser enthält — beispielsweise 96%iges Ethanol — so daß es nicht mehr hygroskopisch ist und azeotrop verdampft.

Weitere Bestandteile des Lösungsmittels sind neben Wasser gegebenenfalls weitere Cosolventien, ebenfalls kann die Arzneimittelzubereitung Geschmacksstoffe und weitere pharmakologische Hilfstoffe enthalten. Beispiele für Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole — insbesondere Isopropylalkohol, Glykole — insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Cosolventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Der Anteil des gelösten Arzneistoffes an der fertigen Arzneimittelzubereitung beträgt im allgemeinen zwischen 0,001 und 5% — vorzugsweise zwischen 0,05 bis 3%, insbesondere 0,01 — bis 2% wobei sich die Angaben auf Gew. % beziehen. Die maximale Konzentration des Arzneistoffes ist abhängig von der Löslichkeit im Lösungsmittel und von der erforderlichen Dosierung zur Erzielung der gewünschten therapeutischen Wirkung.

Als Arzneistoffe in den neuen Zubereitungen können alle Substanzen verwendet werden, die für die inhalative Anwendung geeignet sind und in dem vorgegebenen Lösungsmittel löslich sind. Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika, PAF-Antagonisten und insbesondere um Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Im einzelnen seien als Beispiele genannt:

Tiotropiumbromid, 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en-bromid

Als Betamimetika:

Bambuterol	Bitolterol	Carbuterol	Formoterol
Clenbuterol	Fenoterol	Hexoprenalin	Procaterol
Ibuterol	Pirbuterol	Salmeterol	Tulobuterol
Reproterol	Salbutamol	Sulfonterol	Terbutalin

1-(2-Fluor-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butyldiamino]ethanol, erythro-5'-Hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)on, 1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethylphenyl)-2-tert.-butyl-aminoethanol, 1-(4-Ethoxycarbonylaminoprop-3-cyan-5-fluorphenyl)-2-(tert.-butylamino)ethanol.

Als Anticholinergika:

Ipratropiumbromid
Oxitropiumbromid
Tropiumchlorid
Benzilsäure-N-β-fluorethylmorpholinestermethobromid

Als Steroide:

Budesonid
Beclometason (bzw. das 17,21-Dipropionat)
Dexamethason-21-isonicotinat

Flunisolid

Als Antiallergika:

Dinatriumcromoglicat

Nedocromil

Epinastin

Als PAF-Antagonisten:

WEB 2086 (4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanon-1-yl]-6H-thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin)

WEB 2170

(6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-[(4-morpholinyl)carbonyl]-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen können weitere Hilfsstoffe enthalten, beispielsweise Sojalecithin, oberflächenaktive Stoffe.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß der Zusatz einer organischen oder anorganischen Säure, bevorzugt in Kombination mit einem Komplexbildner, zu einer Verbesserung der Stabilität (Lagerstabilität) von steroidhaltigen, insbesondere von Arzneimittelzubereitungen, die Flunisolid bzw. seines Hydrates bzw. Hemihydrates oder Budenosid als Wirkstoff enthalten, führt, die Ethanol als Lösungsmittel enthalten.

Als anorganische Säuren werden beispielhaft genannt: Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure; als Beispiele für organische Säuren werden genannt: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bersteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Propionsäure u. andere.

Die Menge an Säure in der fertigen Arzneimittelzubereitung wird in jedem Fall so gewählt, daß der pH-Wert der Lösung zwischen 2,0 und 7,0, insbesondere zwischen 3,0 und 4,0 beträgt.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Arzneimittelzubereitung weiterhin einen Komplexbildner. Als Komplexbildner werden beispielhaft genannt EDTA Zitronensäure, Nitrilotriessigsäure und deren Salze. Die Menge an Komplexbildner beträgt zwischen 0,1 und 3 mg/100 ml, bevorzugt zwischen 0,2 und 2 mg/100 ml, insbesondere zwischen 0,9 und 1,1 mg/100 ml bezogen auf die fertige Arzneimittelzubereitung.

Bevorzugter Komplexbildner ist EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure, bzw. ein Salz davon, wie beispielsweise das Dinatriumsalz). Eine bevorzugte Arzneimittelzubereitung der vorliegenden Erfindung enthält 1,667% Flunisolide im Ethanol (96% v/v) als Lösungsmittel die 0,01% (v/v) EDTA als Komplexbildner enthält und durch Zusatz von Säure auf einen pH zwischen 3,0 und 4,0 eingestellt ist.

Beispiele für Steroide, die als Wirkstoff in der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung verwendet werden können sind:

	Seratrodaat	Mycophenolate mofetil
	Pranlukast	Zileuton
	Butixocort	Budesonid
5	Deflazacort	
	Fluticasone	Promedrol
	Mometasone furoate	Tipredane
10	Beclomethasone, Douglas	Icomethasone enbutate
	Ciclotmetasone	Cloprednol
	Fluocortin butyl	Halometasone
15	Deflazacort	Alclometasone
	Ciclotmetasone	Allsactide
	Prednicarbate	Hydrocortison-butyratpropionat
20	Tixocortol-pivalate	Alclometasone-dipropionate
	Lotrisone	Canesten-HC
	Deprodone	Fluticasone-propionate
25	Methylprednisolone-Aceponate	Halopredone-acetate
	Mometasone	Mometasone-furoate
	Hydrocortison-aceponate	Mometasone
30	Ulobetasol-propionate	Aminoglutethimide
	Triamcinolone	Hydrocortison
	Meprednisone	Fluorometholone
35	Dexamethasone	Betamethasone
	Medrysone	Fluclorolone acetonide
	Fluocinolone acetonide	Paramethasone-acetate
	Deprodone Propionate	Aristocort-diacetat
40	Fluocinonide	Mazipredone
	Diffuprednate	Betamethasone valerate
	Dexamethasonisonicotinat	Beclomethasone-Dipropionate
45	Fluocortoloncapronat	Formocortol
	Triamcinolon-Hexacetonide	Cloprednol
	Formebolone	Clobetasol
50	Endrisone	Flunisolide
	Halcinonide	Fluazacort
	Clobetasol	Hydrocortison-17-Butyrat
55	Difforasone	Fluocortin
	Ambcinonide	Betamethasone Dipropionate
	Cortivazol	Betamethasonadamantoat
60	Fluodexan	Trilostane
	Budesonide	Clobetasone
	Demetex	Trimacnolon Benetonid
65	9.alpha.-chloro-6.alpha.-fluoro-11.beta.17.alpha.-dihydroxy-16.alpha.-methyl-3-oxo-1,4-androstadiene-17.beta.-carboxylic acid-methylester-17-propionate.	

Die Tabelle 1 zeigt einen Vergleich einer Depositionsstudie, die zum einen mit einem handelsüblichen Dosieraerosol InhaCorTM (Flunisolide, Dichlormethan, Trichlorfluormethan, Cryofluoran, Sorbitantriolat) = MDI und zum anderen mit der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung enthaltend Flunisolid in 96% (v/v) Ethanol, die mit einem Vernebler wie aus der oben genannten PCT-Anmeldung WO 91/14468 (BINEB[®]: technische Daten: Volumen der applizierten Arzneimittelzubereitung 15 µl, Druck ca. 300 bar, 2 Strahlen impaktiert aus zwei Düsenöffnungen der Größe 5 × 8 µm) durchgeführt wurde.

Tabelle I

Depositionsstudie

	<u>BINEB[®]</u>	<u>MDI</u>
Lunge (%)	39.7 (9.9)	15.3 (5.1)
Mundstück (%)	39.9 (9.4)	66.9 (7.1)
Exhalierter Anteil (%)	10.4 (4.9)	1.4 (1.3)
Zentraler Lungenbereich (%)	10.7 (2.5)	4.5 (1.8)
mittlerer Lungenbereich (%)	14.9 (3.6)	5.4 (1.9)
peripherer Lungenbereich (%)	14.1 (4.3)	5.4 (1.4)
Peripheral zone / Central zone ratio	1.3 (0.2)	1.3 (0.2)

Die Tabelle zeigt eindeutig den Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung, die mit dem beschriebenen Vernebler appliziert wurden.

Beispiele

Flunisolid hemihydrat-6α-Fluoro-11β,16α, 17α,21-tetrahydropregna-1,4-diene-3,20-16 acetonide hemihydrate weist ein Molekulargewicht von 442,5. Bei der Anwendung im BINEB werden pro Dosierung 250 µg Flunisolid in 15 µl Lösungsmittel gelöst, so daß sich eine Konzentration von 1,667% (g/100 ml) ergibt.

Als Lösungsmittel wird 96%iges Ethanol verwendet. Zusätzlich enthält die fertige Arzneimittelzubereitung 1 mg/100 ml Dinatrium-EDTA. Der pH-Wert der Arzneimittelzubereitung wird mit 0.1 N HCl auf pH 4 eingestellt.

In Analogie zu obigem Versuch wurden Formulierungen hergestellt, die Budesonid als Wirkstoff enthalten.

Es wurden folgende Mischungen von Arzneimittelzubereitungen hergestellt, die Flunisolid-hemihydrat als Wirkstoff enthalten.

Tabelle II

Versuch Nr.	Kombination	Gehalt an Ethanol in (v/v) %	pH-Wert	Menge an Dinatrium EDTA in mg/100 ml
1	1	85	3.6	0
2	A	96	3.6	0
3	B	85	7.0	0
4	A B	96	7.0	0
5	C	85	3.6	1
6	A C	96	3.6	1
7	B C	85	7.0	1
8	A B C	96	7.0	1

Der Gehalt an Flunisolid-hemihydrat betrug 1.666,7 mg/100 ml. Der pH-Wert der Lösung wurde mit 1 N HCl eingestellt und mit einem pH-Meter, pH 1162-Radiometer Kopenhagen, bestimmt. Die Proben werden in 5 ml Glasampullen abgefüllt und bei 80°C unter Lichtausschluß gelagert. Die Kombination AC zeigt nach 30 Tagen Lagerung die geringste Menge an Zersetzungsprodukt.

Weitere Formulierungsbeispiele die zusätzlich Dinatrium EDTA als Komplexbildner enthalten sind in Tabelle III dargestellt.

Tabelle III

Bestandteile	I Menge in mg/100 ml	II Menge in mg/100 ml	III Menge in mg/100 ml	IV Menge in mg/100 ml
Flunisolid hemihydrat	1667	1667	1667	1667
Disodium EDTA	1	1	1	1
0.1 n HCl	ad pH 3.6	ad pH 3.2	ad pH 4.0	ad pH 3.6
Menthol	-	-	-	667
Ethanol 96 %	ad 100 ml	ad 100 ml	ad 100 ml	ad 100 ml

Der Hilfsstoff Menthol wurde zugesetzt, um bei Bedarf den bitteren Geschmack des Steroids zu überdecken. Die oben beschriebenen Formulierungen wurden in 5 ml Glasampullen abgefüllt und bei 80°C gelagert. Bevorzugt — aufgrund der geringen Menge Zersetzungsprodukt — ist die Zubereitung III. In der Tabelle IV sind Formulierungsbeispiele für Budesonid dargestellt.

Tabelle IV

Bestandteile	I Menge in mg/100 ml	II Menge in mg/100 ml	III Menge in mg/100 ml	IV Menge in mg/100 ml	V Menge in mg/100 ml
Budesonid	1333	1333	1333	1333	1333
Disodium EDTA	1	-	1	1	-
0.1 n HCL ad pH	3.2	3.2	3.6	4.0	4.0
Ethanol 96 % ad	100	100	100	100	100

Nach einer Lagerung von 3 Monaten bei 80°C in verschlossenen Glasampullen wurde die Menge an Zersetzungsprodukten per HPLC-Methode bestimmt. Die Formulierungen IV und V zeigten die geringste Menge an Zersetzungsprodukt.

Patentansprüche

1. Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung treibgasfreier Aerosole enthaltend einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff sowie gegebenenfalls pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Geschmacksstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung als Lösungsmittel mindestens 70%iges (v/v) Ethanol enthält.

2. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Lösungsmittel 96%iges (v/v) Ethanol enthält.

3. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff zur inhalativen Anwendung bestimmt ist und aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika und/oder PAF-Antagonisten.

4. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des gelösten Arzneimittels an der Arzneimittelzubereitung zwischen 0.001 und 5.0 Gew. % beträgt.

5. Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Aerosolen enthaltend ein Steroid sowie gegebenenfalls pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Geschmacksstoffe, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittelzubereitung als Lösungsmittel mindestens 85%iges (v/v) Ethanol und gegebenenfalls einen Komplexbildner enthält.
6. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel 96% (v/v) Ethanol ist. 5
7. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplexbildner EDTA oder ein Salz davon ist.
8. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Komplexbildner zwischen 0,1 und 5 mg/100 ml Lösung beträgt.
9. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Zubereitung auf einen Wert zwischen 3,2 und 4,5 eingestellt ist. 10
10. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Flunisolid oder Budesonid ist.
11. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1—6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Tiotropium oder sein Säureadditionssalz ist. 15
12. Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1—6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octan-6-en oder sein Säureadditionssalz ist.
13. Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 96%igem (v/v) Ethanol 1,667 g Flunisolid-hemihydrat und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4,0 eingestellt ist. 20
14. Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 90%igem (v/v) Ethanol 1,667 g Flunisolid-hemihydrat und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4,0 eingestellt ist. 25
15. Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 96%igem (v/v) Ethanol 1,333 g Budesonid und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4,0 eingestellt ist.
16. Arzneimittelzubereitung zur Erzeugung von treibgasfreien Dosieraerosolen enthaltend pro 100 ml 90%igem (v/v) Ethanol 1,333 g Budesonid und 1 mg Dinatrium EDTA enthält, wobei der pH-Wert der fertigen Arzneimittelzubereitung auf 4,0 eingestellt ist. 30
17. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung enthaltend eine pharmakologisch wirksame Substanz gelöst in mindestens 79%igem (v/v) Ethanol als treibgasfreie Zubereitung für die inhalative Anwendung.
18. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung wie in einem der Ansprüche 1 bis 16 definiert als treibgasfreie Zubereitung für die inhalative Anwendung. 35
19. Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelzubereitung wie in Anspruch 1 definiert, gekennzeichnet durch Lösen des Arzneimittels in Ethanol von mindestens 70 Volumenprozent.
20. Ein Freigabesystem für pharmakologisch aktive Wirkstoffe, das eine Arzneimittelzubereitung wie in einem der Ansprüche 1 bis 16 definiert in Kombination mit einem treibgasfreien Vernebler enthält. 40

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -